

Volumen 6, Número 3, Junio 2022

Programa SIIC de Educación Médica
Continuada (PEMC-SIIC), Fuentes científicas 3

Artículos distinguidos

A - **Déficit de vitamina D y su relación con la epilepsia**
Andras Holló, SIIC 4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - **Pimavanserina para la Psicosis en la Enfermedad de Parkinson: Efectos Estratificados por Cognición Inicial y Uso de Medicamentos para Mejorar la Cognición**
Espay A, Guskey M, Weintraub D y col.
Movement Disorders 33(11):1769-1776, Nov 2018 6

2 - **Distonías Complejas: Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento**
Herzog R, Weissbach A, Münchau A y col.
Journal of Neural Transmission 128(4):341-445, Abr 2021 8

3 - **Epilepsia Farmacorresistente: de Múltiples Hipótesis a una Explicación Integral Utilizando Recursos Preclínicos**
Pérez-Pérez D, Frías-Soria C, Rocha L
Epilepsy & Behavior 121(106430):1-8, Ago 2021 10

4 - **Tratamiento de la Psicosis de la Enfermedad de Parkinson con Pimavanserina: Metanálisis y Metarregresión de Estudios Clínicos Aleatorizados**
Mansuri Z, Reddy A, Amara A y col.
Innovations in Clinical Neuroscience 19(1-3):46-51, Ene 2022 12

Novedades seleccionadas

5 - **Esclerosis Lateral Amiotrófica y Anomalías Oculares**
Guo X, Liu X, Fan D y col.
Brain Sciences 12(4):489, Abr 2022 15

6 - **Rehabilitación de Realidad Virtual o Terapia Física Convencional para los Trastornos del Equilibrio y de la Marcha en Pacientes con Enfermedad de Parkinson**
Feng H, Li C, Wu Z y col.
Medical Science Monitor 25:4186-4192, Jun 2019 16

7 - **Efecto de la Levodopa sobre los Parámetros de la Marcha en la Enfermedad de Parkinson**
Son M, Han S, Park H y col.
NPJ Parkinson's Disease 7(1):1-7, May 2021 18

8 - **Deterioro Cognitivo después de la Enfermedad por Coronavirus 2019 en Adultos Mayores**
Liu Y, Chen Y, Wang Y y col.
JAMA Neurology 79(5):509-517, May 2022 19

Contacto directo 21
Autoevaluaciones de lectura y Respuestas correctas 22

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, Serie Neurología, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria 4
Anatomía Patológica 1
Atención Primaria 1, 2, 4, 5, 7, 8
Diagnóstico por Imágenes 1
Educación Médica 2, 4, 5, 8
Emergentología 4, 8
Endocrinología y Metabolismo A
Epidemiología 1-4, 6, 8
Farmacología A, 1-3, 5, 7
Geriatría 1, 7
Gerontopsiquiatría 1, 2, 7, 8
Infectología 6, 8
Medicina Familiar 1, 4, 5, 8
Medicina Farmacéutica 1-3, 5
Medicina Interna 1-6, 8
Medicina Reproductiva A
Neumonología 6
Neurología 2, 4, 5, 7, 8
Obstetricia y Ginecología A
Ortopedia y Traumatología 7
Otorrinolaringología 5
Salud Mental A, 1-3, 6-8
Salud Pública 3, 6, 8



Una publicación de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Rafael Bernal Castro
Presidente

Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Colección
Trabajos Distinguidos

Serie
Neurología

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



https://www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Comité de Redacción Científica

Ignacio Agudelo
Ana Clara Bernal
Agustín Álvarez Dengra
Ricardo Cárdenas
Ignacio Ciccarelli

Diego Costa
Carina Elizalde
Iván Fernández Bessone
Julieta Finkelstein
Matías Kunst Michemberg

Néstor López
Daniel Martínez Rubio
Marcela Moris
Alejo Pérez de la Hoz
Graciela Rey

Gabriela Rocas
Daniela Roisman
María del Pilar Villa Clavijo
Ezequiel Zaidel
César Zoni

Selección y Supervisión Científica

Daniela Bordalejo
Raúl Costamagna
Roberto Elizalde
Pedro Forcada
Nery Fures
Juan Gagliardi

Oscar Levalle
Néstor López
José Luis Mansur
Nicolás Masquelet
Amelia Musacchio de Zan
Tomás Orduna

Domingo Palmero
Daniel L. Piskorz
Graciela Rey
Guillermo Roccatagliata
Graciela B. Salis
Ariel Sánchez

Graciela Scagliotti
Edgardo Schapachnik
Marcelo Trivi
José Vázquez
María del Pilar Villa Clavijo
Andrés Zubrzycki

Consejo Superior

Programa SIIC de Educación
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato,
Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque,
Daniela Bordalejo, Oscar Bruno,
Carlos Camilo Castrillón, Juan C.
Chachques, Luis A. Colomato (h),
Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo,
Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo
de la Puente, Raúl A. De Los Santos,
Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto
Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán
Falke, Fernando R. Filippini Prieto,
Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María
E. Gómez del Río, Alcides Greca,
Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo
Hirschon Prado, Roberto Iérmoli,
Miguel A. Larguía, Oscar Levalle,
Daniel Lewi, Antonio Lorusso,
Javier Lottersberger, Olindo Martino[†],
Jorge Máspero, Marcelo Melero,
José M. Méndez Ribas, José Milei,
Alberto Monchablón Espinoza, Oscar
Morelli, Amelia Musacchio de Zan,
Angel Nadales, Carlos Nery Costa,
Beatriz Oliveri, Domingo Palmero,
Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo
Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz,
Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata,
Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis,
Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez,
Graciela Scagliotti, Elsa Segura,
Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini,
Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C.
Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M.
Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:
www.siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
en trámite. Hecho el depósito que establece
la ley N° 11723. Los textos que en esta
publicación se editan expresan la opinión
de sus firmantes o de los autores que han
redactado los artículos originales. Trabajos
Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas
Maestros son marcas y procedimientos
internacionalmente registrados por la
Sociedad Iberoamericana de Información
Científica (SIIC). Prohibida la reproducción
total o parcial por cualquier medio sin previa
autorización por escrito de SIIC.



Información adicional en
www.siicsalud.com



Artículo completo en
www.siic.info

Fuentes científicas

Academic Radiology
Acta Neurologica Belgica
Acta Paediatrica
American Journal of
Neuroradiology
Anesthesia & Analgesia
Annals of Indian Academy of
Neurology
Annual Review of
Neuroscience
Archives de Pédiatrie
Archives of Disease in
Childhood
Archives of Pediatrics &
Adolescent Medicine
Archivos Argentinos de
Pediatria
Archivos de Investigación
Pediátrica de México
Archivos de Pediatría del
Uruguay
Autonomic Neuroscience:
Basic & Clinical
BMJ
Brain
Canadian Journal of
Neurological Sciences
Clinical Autonomic Research
Clinical Endocrinology
Clinical Neuropathology
Clinical Neurosurgery
Clinical Pediatrics
CNS Drug Reviews
CNS Drugs
European Archives of
Psychiatry and Clinical
Neuroscience
European Journal of
Neurology
European Journal of Pain
European Journal of Pain
Supplements

European
Neuropsychopharmacology
Expert Review of
Neurotherapeutics
Fortschritte der Neurologie
Psychiatrie
Glia
Gynecologic Oncology
Headache
International Journal of
Neuroscience
Interventional Neuroradiology
Jornal de Pediatria
Journal of Cancer Pain &
Symptom Palliation
Journal of Endocrinological
Investigation
Journal of Endovascular
Therapy
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Motor Behavior
Journal of Neuroendocrinology
Journal of Neurology
Journal of Neurology,
Neurosurgery and Psychiatry
Journal of Neuropathic Pain
& Symptom Palliation
Journal of Neuropsychiatry
and Clinical Neurosciences
Journal of Neuroscience
Research
Journal of Neurosurgery
Journal of Neurosurgery:
Pediatrics
Journal of Neurosurgery: Spine
Journal of Neurovirology
Journal of Paediatrics and
Child Health
Journal of Pain and Symptom
Management
Journal of Pediatric Neurology
Journal of Pediatric

Neurosciences
Journal of Pediatrics
Journal of Receptor and Signal
Transduction
Journal of the Neurological
Sciences
Medicina Paliativa
Nature Reviews Neuroscience
Network: Computation in
Neural Systems
Neuroendocrinology
Neurology India
Neuromuscular Disorders
Neuroradiology Journal
Neuroscience
Neurosurgery
Pediatric Research
Pediatrics
Psychiatry Research-
Neuroimaging
Psychoneuroendocrinology
Radiography
Reviews in Analgesia
Revista Argentina de
Neurocirugía
Revista de la Asociación
Española de Neuropsiquiatría
Revista Neurológica Argentina
Salud(i)Ciencia
Salud(i)Ciencia-Claves
de Endocrinología
Scandinavian Journal
of Rheumatology
Sleep Medicine Reviews
Stroke
Thrombosis Journal
Thrombosis Research
Topics in Pain Management
Trabajos Distinguidos
serie Neuroendocrinología
Trabajos Distinguidos
serie Pediatría

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - Deficit de vitamina D y su relación con la epilepsia

Vitamin D deficiency and its relationship with epilepsy

Andras Holl
University of Pécs, Pécs, Hungría

Zsófia Clemens, National Institute for Medical Rehabilitation
University of Pécs, Pécs, Hungría

Péter Lakatos, Profesor, Semmelweis Egyetem, I. Sz.
Belgyógyászati Klinika, Budapest, Hungría

Acceda a este artículo en siicsalud

www.siicsalud.com/dato/experto.php/143345

Enviar correspondencia a: Z. Clemens, National Institute for Medical Rehabilitation, University of Pécs, Pécs, Hungría
clemenszsofia@gmail.com



➕ Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

Abstract

Vitamin D has a central role in the nervous system. Epilepsy patients generally exhibit low level of vitamin D and co-morbidities that are also related to vitamin D. Most antiepileptic drugs have an effect to lower serum level of vitamin D while vitamin D supplementation has been shown to decrease seizures. We recommend routine screening of epilepsy patients on antiepileptic drugs and supplement vitamin D if needed.

Keywords: vitamin D deficit, antiepileptic drugs, neuroprotective effects, seizures

Resumen

La vitamina D tiene un papel central en el sistema nervioso. Los pacientes con epilepsia generalmente exhiben niveles bajos de vitamina D y comorbilidades que también están relacionadas con la vitamina D. La mayoría de los medicamentos antiepilépticos pueden reducir el nivel sérico de vitamina D, mientras que se ha demostrado que la suplementación con vitamina D disminuye las crisis epilépticas. Recomendamos la detección de rutina de los pacientes con epilepsia que toman medicamentos antiepilépticos e indicar suplementos de vitamina D si es necesario.

Palabras clave: déficit de vitamina D, fármacos antiepilépticos, efectos neuroprotectores, crisis epilépticas

En modelos con animales se ha demostrado que los niveles bajos de vitamina D se relacionan con el aumento de las crisis epilépticas, y que el empleo de suplementos con esta vitamina eleva el umbral epiléptico, ejerciendo un efecto de protección.

Dos estudios demostraron que los pacientes epilépticos presentan niveles séricos más bajos de vitamina D, y este déficit es aun mayor en aquellos que reciben algunos tipos de fármacos antiepilépticos (FAE). El empleo de suplementos con vitamina D₂ o D₃ se ha asociado con una reducción del 30% o el 40% de la frecuencia de las crisis, respectivamente.

A pesar de que el déficit de vitamina D es muy frecuente en la población general, los niveles séricos en los pacientes que reciben FAE son, incluso, más bajos. En particular, este efecto se ha descrito con los FAE clásicos, ya sean inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína) o no (valproato). El uso de nuevos FAE, como la lamotrigina y el levetiracetam, hasta el momento no se ha relacionado con déficit sérico de vitamina D.

El aumento estacional de la frecuencia de las crisis epilépticas en invierno está relacionado en parte con la menor producción hormonal en la piel, debido a la

disminución en la radiación ultravioleta B. Este fenómeno también ha sido documentado por la presencia de descargas paroxísticas en el registro electroencefalográfico.

La *Practice Guideline on Vitamin D* de la *American Endocrine Society* recomienda su evaluación en sangre en todos los pacientes que están recibiendo FAE, como también indicar suplementos si estos fuesen necesarios. La dosis diaria máxima recomendada es de 10 000 UI, lo cual demuestra que los pacientes que reciben FAE a veces necesitan dosis 2 a 3 veces mayores que los requerimientos diarios.

Es bien sabido que numerosas comorbilidades que en ocasiones presentan los pacientes epilépticos, como el síndrome de ovarios poliquísticos, los trastornos de la fertilidad, la depresión y el trastorno del espectro autista, podrían relacionarse con la deficiencia de vitamina D. En particular, el autismo es más frecuente en los hijos de mujeres que recibieron algunos tipos de FAE. Todo esto sugiere que el empleo de suplementos con vitamina D en pacientes epilépticos no solo disminuye la frecuencia de las crisis, sino que también confiere potenciales beneficios adicionales de salud.

Cómo citar este artículo

Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Déficit de vitamina D y su relación con la epilepsia. Trabajos Distinguidos Neurología 6(3):4-5, Jun 2022.

How to cite this article

Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Vitamin D deficiency and its relationship with epilepsy. Trabajos Distinguidos Neurología 6(3):4-5, Jun 2022.

Conexiones temáticas

Los informes de Trabajos Distinguidos se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.

**Autoevaluación del artículo**

La vitamina D tiene un papel central en el sistema nervioso.

¿Cuáles son las acciones genómicas de la vitamina D?

A, Regula la estructura cerebral; B, Regula la fisiología cerebral; C, Regula aspectos conductuales; D, Todas son correctas; E, Ninguna es correcta.

Corrobore su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/143345

Bibliografía sugerida

Aebbersold R, Mann M. Mass spectrometry-based proteomics. Nature 422:198-202. Christiansen C, Rodbro P, Sjø O. "Anticonvulsant action" of vitamin D in epileptic patients? A controlled pilot study. Br Med J 2:258-259, 1974.

Clemens Z, Holló A, Kelemen A, Rónyai G, Földes D, Halász P, Janszky J, Székely A. Seasonality in epileptic seizures. J Neurol Transl Neurosci 1:1016, 2013.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911-1930, 2011.

Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Székely A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. Epilepsy Behav 24:131-133, 2012.

Trabajos Distinguidos Neurología 6 (2022) 6-14

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los revistas SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Pimavanserina para la Psicosis en la Enfermedad de Parkinson: Efectos Estratificados por Cognición Inicial y Uso de Medicamentos para Mejorar la Cognición

Espay A, Guskey M, Weintraub D y colaboradores

University of Cincinnati, Cincinnati; University of Pennsylvania, Filadelfia, EE.UU.

[Pimavanserin for Parkinson's Disease Psychosis: Effects Stratified by Baseline Cognition and Use of Cognitive-Enhancing Medications]

Movement Disorders 33(11):1769-1776, Nov 2018

La pimavanserina ha demostrado ser eficaz para tratar la psicosis en pacientes con enfermedad de Parkinson con deterioro cognitivo; su efecto es mayor cuando se usa de forma concomitante con medicamentos para mejorar la función cognitiva.

La psicosis en la enfermedad de Parkinson (PEP) afecta a más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) y está asociada con deterioro cognitivo. La disregulación serotoninérgica y los mecanismos dopaminérgicos y colinérgicos están involucrados en la etiología de la PEP. Se cree que los medicamentos procolinérgicos que mejoran la cognición también pueden tener efectos antipsicóticos en el contexto de la PEP. La pimavanserina es un antipsicótico aprobado para tratar las alucinaciones y los delirios asociados con la PEP. Resulta importante determinar si este agente es eficaz, bien tolerado y seguro en todo el espectro cognitivo, y cuando se use en combinación con medicamentos para mejorar la cognición.

El objetivo del presente estudio fue analizar la eficacia y seguridad de la pimavanserina en pacientes con PEP con deterioro cognitivo, en comparación con los sujetos sin deterioro cognitivo, y en pacientes con PEP tratados de forma concomitante con pimavanserina y un fármaco para mejorar la función cognitiva, en comparación con los que estaban recibiendo pimavanserina solamente.

Metodología

Se analizaron los datos de un ensayo en fase III, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, sobre la administración de 34 mg de pimavanserina (equivalente a 40 mg de tartrato de pimavanserina) en pacientes adultos ≥ 40 años con PEP, con puntaje ≥ 21 en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE). El criterio de valoración primario fue el cambio en la *9-item Scale for the*

Assessment of Positive Symptoms adaptada para la EP (SAPS-PD) a los 43 días de tratamiento. Los criterios de valoración secundarios fueron el puntaje de la *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) y la tolerabilidad. Para el presente análisis, los pacientes se estratificaron por puntaje de la MMSE con deterioro cognitivo (puntaje de 21 a 24; $n = 50$) y sin deterioro cognitivo (puntaje ≥ 25 ; $n = 135$). Además, se evaluó la eficacia y la tolerabilidad de la pimavanserina según el uso concomitante de medicamentos para mejorar la función cognitiva (es decir, inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina).

El conjunto de análisis de seguridad incluyó a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del medicamento del estudio. El conjunto de análisis de eficacia incluyó a todos los pacientes que tenían al menos una evaluación de la SAPS-PD posterior al inicio.

Resultados

La población de eficacia general incluyó a 185 participantes: 95 en el grupo de pimavanserina y 90 en el grupo placebo. La población de seguridad incluyó a 198 participantes: 104 en el grupo de pimavanserina y 94 en el grupo placebo.

Las características demográficas y clínicas fueron comparables entre los grupos cognitivos e independientemente de la medicación coadministrada para mejorar la función cognitiva. Todos los participantes tenían más de 70 años. Entre los pacientes tratados con pimavanserina, los del grupo con deterioro cognitivo en comparación con la población general del estudio, tenían menos probabilidades de ser varones, tenían una duración más prolongada de la EP y un puntaje de SAPS-PD inicial más alto, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Un total de 69 sujetos (37%) tomaban medicamentos para mejorar la función cognitiva, y 12 pacientes tomaban más de uno.

En la población general del estudio, el cambio en el puntaje de la SAPS-PD desde el valor inicial para pimavanserina frente a placebo fue de -3.06 a los 43 días de tratamiento ($p = 0.001$). La pimavanserina fue superior al placebo en los subgrupos de cognición normal y con deterioro cognitivo. El cambio desde el inicio en el puntaje de la SAPS-PD en el día 43 en el grupo con deterioro cognitivo fue de -6.62 con pimavanserina, frente a -0.91 con placebo (diferencia de -5.71; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -9.17 a -2.24; $p = 0.002$). En el grupo sin deterioro cognitivo, el cambio en la SAPS-PD desde el inicio hasta el día 43 fue de -5.50 con pimavanserina, frente a -3.23 con placebo (diferencia de -2.27; IC 95%: -4.50 a -0.04; $p = 0.046$). La diferencia entre los grupos en el



Información adicional en www.siicalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

cambio del puntaje de la SAPS-PD desde el valor inicial para aquellos con deterioro cognitivo y sin este no fue estadísticamente significativa.

Entre los pacientes con deterioro cognitivo, la diferencia en el puntaje de la CGI-I en el día 43 para pimavanserina frente a placebo fue de -1.0 ($p = 0.012$), y para el grupo sin deterioro cognitivo, la diferencia para pimavanserina frente a placebo fue de -0.6 ($p = 0.022$). La diferencia entre grupos en la CGI-I para pacientes con deterioro cognitivo y sin este no fue estadísticamente significativa.

Entre pacientes que usaban de forma concomitante fármacos para mejorar la función cognitiva, el cambio desde el inicio en la SAPS-PD en el día 43 fue de -6.04 para pimavanserina más medicamentos para mejorar la función cognitiva, frente a -2.18 para placebo más medicamentos para mejorar la función cognitiva, una diferencia de -3.86 ($p = 0.012$), en comparación con -5.66 y -3.15 en los grupos de pimavanserina y placebo que no tomaban medicación para mejorar la función cognitiva, una diferencia de -2.51 ($p = 0.041$). La diferencia entre los grupos en el puntaje de la SAPS-PD desde el valor inicial para los pacientes tratados con medicación concomitante para mejorar la cognición, en comparación con aquellos sin esta, no fue estadísticamente significativa. Se observó un mayor cambio desde el inicio en la SAPS-PD para los pacientes que tomaban pimavanserina con inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina, en comparación con los que no tomaban estos medicamentos de forma concomitante. Entre los pacientes comedicados con agentes para mejorar la función cognitiva, la diferencia en el puntaje de la CGI-I en el día 43 para pimavanserina frente a placebo fue -0.8 ($p = 0.01$); para los sujetos que no tomaban estos agentes, la diferencia fue de -0.6 ($p = 0.03$). La diferencia entre los grupos en la mejora en la CGI-I para los tratados con medicación concomitante para mejorar la cognición, frente a sin esta, no fue estadísticamente significativa. Se observaron mayores mejoras en la CGI-I para los pacientes que tomaban pimavanserina con inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina, en comparación con aquellos que no tomaban estos fármacos de forma concomitante.

La incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento fue mayor con pimavanserina que con placebo, en todos los grupos definidos cognitivamente. Los efectos adversos más frecuentes, que ocurrieron en más del 5% de los pacientes tratados con pimavanserina, fueron infección del tracto urinario, caídas, edema periférico, alucinaciones, náuseas y estado de confusión. Las tasas de efectos adversos fueron comparables entre los grupos tratados de forma concomitante con agentes para mejorar la función cognitiva. Sin embargo, las tasas de efectos adversos graves y de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos aumentaron en pacientes que tomaban inhibidores de la acetilcolinesterasa. Con el tratamiento con pimavanserina, se produjo una muerte en cada uno de

los subgrupos con deterioro cognitivo y con cognición normal; en el grupo placebo ocurrió un fallecimiento en el subgrupo con deterioro cognitivo. Todas las muertes se consideraron no relacionadas con el fármaco del estudio.

Discusión

La pimavanserina demostró un efecto antipsicótico notorio en pacientes con PEP, independientemente de la cognición inicial, pero con respuestas más amplias en sujetos con deterioro del rendimiento cognitivo al inicio. Además, en los participantes que tomaban medicación para mejorar la función cognitiva de forma concomitante, también hubo un efecto más notorio en comparación con los que no tomaban estos medicamentos, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido al bajo poder estadístico del presente análisis *post hoc*. En lo referido a la seguridad, los efectos adversos fueron similares entre los subgrupos según el estado cognitivo, pero las interrupciones del tratamiento debido a un efecto adverso fueron más frecuentes en los pacientes que tomaban medicamentos para mejorar la función cognitiva.

Existen pocas opciones seguras y eficaces para tratar la PEP. Los fármacos antipsicóticos atípicos se usan para tratar esta afección, pero se han asociado con mayor morbilidad. Además, la PEP a menudo se relaciona con demencia comórbida, para la cual todos los antipsicóticos tienen un recuadro de advertencia. La pimavanserina puede considerarse una opción de tratamiento segura y eficaz para pacientes con PEP con deterioro cognitivo, así como para aquellos que toman medicamentos para mejorar la función cognitiva.

Es importante destacar que la herramienta utilizada en el presente estudio para valorar la función cognitiva no tiene sensibilidad para diagnosticar el deterioro cognitivo leve en la EP. Otra de las limitaciones es la duración de seis semanas, lo que impide sacar conclusiones con respecto a la tolerabilidad a largo plazo y la seguridad de la pimavanserina en pacientes con deterioro cognitivo o que toman medicación para mejorar la función cognitiva.

Conclusiones

Los resultados del presente análisis demuestran que la pimavanserina es un antipsicótico eficaz para pacientes con EP con deterioro cognitivo, y plantean la posibilidad de que el uso concomitante de medicación para mejorar la función cognitiva pueda proporcionar un beneficio antipsicótico adicional. Se requieren estudios complementarios que evalúen la eficacia y la tolerabilidad de la pimavanserina en pacientes con EP con un diagnóstico comórbido de demencia, así como en individuos que toman medicamentos concomitantes para mejorar la función cognitiva, para evaluar los posibles efectos sinérgicos.

2 - Distonías Complejas: Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento

Herzog R, Weissbach A, Munchau A y colaboradores

University of Lebeck, Lebeck, Alemania

[Complex Dystonias: An Update on Diagnosis and Care]

Journal of Neural Transmission 128(4):341-445, Abr 2021

Actualización de los conocimientos sobre las distonías complejas, en la que se destaca el papel del enfoque multidisciplinario para el diagnóstico y el cuidado del paciente.

La distonía se define como un trastorno del movimiento caracterizado por contracciones musculares sostenidas o intermitentes, que causan movimientos o posturas anormales y repetitivas. El término "distonía compleja" es utilizado para las distonías acompañadas por manifestaciones sistémicas o neurológicas, más allá de los trastornos del movimiento. Numerosas enfermedades o síndromes pueden acompañarse de distonías complejas.

Algunas manifestaciones son características de las distonías complejas: distonía en reposo (en contraste con distonía con el movimiento), predominio de movimientos anormales periorales y de lengua (risa sardónica), retraso cognitivo, espasticidad, ataxia, convulsiones y compromiso bulbar (anartria, trastornos visuales y oculomotores, sordera).

El diagnóstico precoz en las distonías complejas es importante porque algunas formas de la enfermedad son tratables, y porque un diagnóstico de certeza clarifica el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente y sobre las expectativas de este y de su familia.

En esta revisión, los autores actualizan los conocimientos sobre las distonías complejas, y destacan el papel importante del enfoque multidisciplinario en el cuidado del paciente.

Distonías complejas en niños

Las distonías son los trastornos del movimiento más frecuentes en los niños, después de los tics. El 50% de las distonías en niños son complejas y tienden a generalizarse. El 80% de las distonías generalizadas aparecen antes de los 15 años, y el comienzo a una corta edad está asociado con mal pronóstico. Las enfermedades genéticas y las formas adquiridas son más frecuentes en los niños que en los adultos, en quienes la etiología de la enfermedad permanece desconocida en muchos casos.

Formas adquiridas de distonías complejas en niños: Parálisis cerebral infantil

La parálisis cerebral infantil (PCI) es la causa más frecuente de distonías adquiridas en los niños. El término abarca varios síndromes, caracterizados por lesión cerebral intrauterina o temprana de distintas causas (hipoxia/isquemia, infección, entre otras). La mayoría de los pacientes presenta también espasticidad, alteraciones cognitivas o epilepsia. Típicamente, los

síntomas se manifiestan de manera precoz (en el primer año de vida) y tienden a no ser evolutivos. La resonancia magnética (RM) muestra habitualmente leucoencefalopatía del globo pálido o del tálamo, pero las lesiones neuronales no siempre son evidentes en las neuroimágenes diagnósticas convencionales.

Encefalopatía por bilirrubina

La hiperbilirrubinemia neonatal daña preferentemente el globo pálido y los núcleos subtalámicos. El origen de la hiperbilirrubinemia puede ser hemolítico (incompatibilidad Rh o ABO, talasemia beta, déficit de G6PD), pero también asfisia perinatal e infecciones congénitas (citomegalovirus, sífilis).

En la fase aguda, los recién nacidos presentan hipotonía, trastornos de la alimentación y convulsiones. Es característico un llanto agudo. El cuadro evoluciona con hipertermia, hipertensión generalizada, parálisis oculares y sordera. El término "kernicterus" se aplica a la encefalopatía aguda por bilirrubina ya establecida (alrededor del año de vida). Está caracterizado por hipertensión (opistótonos), distonías, trastornos auditivos, alteraciones oculomotoras y displasia del esmalte de los dientes caducos.

Calcificaciones de los ganglios basales

En los niños con distonías complejas, el hallazgo de calcificaciones cerebrales puede ofrecer una pista diagnóstica, aunque no son específicas. Están asociadas con calcificaciones cerebrales infecciosas (cisticercosis, toxoplasmosis), enfermedades inmunitarias (lupus eritematoso sistémico), enfermedades metabólicas (hipoparatiroidismo) y enfermedades mitocondriales. Varias enfermedades monogénicas pueden también manifestarse con calcificaciones intracerebrales.

Distonías complejas de origen genético en los niños

Muchas enfermedades genéticas con distonías complejas se manifiestan inicialmente en la niñez o en la adolescencia. Las siguientes son las más frecuentes.

Trastornos del metabolismo del neurotransmisor monoamínico

Las variantes patológicas de los genes que regulan la sepiapterina reductasa, la tirosina hidroxilasa y la 6-p tetrahidrobiopterina sintasa causan la síntesis deficiente de dopamina y de otros monoaminos, lo que da por resultado distonías complejas. Estos pacientes pueden presentar, además, crisis oculogiras, hipotonía, trastorno global del desarrollo y epilepsia. Las formas asociadas con hiperfenilalaninemia pueden ser detectadas por pesquisa neonatal. Algunas de estas enfermedades responden al tratamiento con dopaminérgicos.

Discinesias paroxísticas

La distonía paroxística por el ejercicio (DPE) puede manifestarse como distonía compleja. La DPE se caracteriza por crisis de distonía asociadas con la actividad física prolongada. La forma de DPE mejor reconocida es el síndrome de deficiencia de GLUT-1. Los

pacientes pueden presentar combinaciones variables de espasticidad, ataxia, convulsiones y discapacidad intelectual. La dieta cetogénica o la dieta de Adkin modificada pueden producir mejorías a largo plazo.

Enfermedades neurodegenerativas

Las distonías complejas que evolucionan con síntomas progresivos en un paciente previamente normal sugieren una enfermedad neurodegenerativa subyacente. Los signos de alerta son el compromiso bulbar marcado, la rápida progresión de la distonía, los signos oculomotores, la pérdida de la visión o de la audición, el deterioro cognitivo y los trastornos de conducta. La lista de enfermedades neurodegenerativas que pueden manifestarse con distonías complejas incluye la hemosiderosis cerebral, la variante Westphal de la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Niemann-Pick tipo C y la ataxia con hipovitaminosis E.

Enfermedad de los ganglios de la base que responde a tiamina y biotina

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que se manifiesta como encefalopatía aguda o subaguda, caracterizada por distonía, confusión, disartria, oftalmoplejía, ataxia y convulsiones. Las enfermedades febriles pueden inducir crisis de distonía. Las neuroimágenes muestran necrosis central bilateral en el putamen y en la cabeza del núcleo caudado. Sin tratamiento (con biotina y tiamina) el pronóstico es grave, con distonía generalizada progresiva, parkinsonismo, cuadriplejía, epilepsia y muerte.

Distonías complejas en adultos – Formas adquiridas

Existen 3 tipos principales de distonías adquiridas en el adulto: lesiones cerebrales focales, enfermedades funcionales del movimiento y distonías producidas por fármacos. Las lesiones focales del putamen, del tálamo o del globo pálido pueden ser debidas a accidente cerebrovascular, inflamación o cirugía. La distonía se presenta típicamente meses o años después del evento desencadenante, aunque las razones de este retraso no han sido aclaradas. Entre los fármacos asociados con distonía están principalmente los antipsicóticos.

Enfermedad de Parkinson

Los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden presentar distonías, a veces dolorosas, especialmente de miembros inferiores. La presencia de distonías puede complicar el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, especialmente de los síndromes atáxicos. Otras afecciones neurológicas pueden tener manifestaciones de distonía compleja, como la atrofia multisistémica, la parálisis supranuclear progresiva y el síndrome corticobasal.

Distonías complejas de origen genético en los adultos

La mayoría de las distonías complejas de origen genético en adultos son enfermedades neurodegenerativas, con compromiso de los ganglios

basales, calcificaciones y depósitos anormales de metales.

Enfermedad de Wilson

En la enfermedad de Wilson, el cobre se acumula en el hígado y en el sistema nervioso central (SNC), debido a la mutación de un gen. La enfermedad comienza en la adolescencia con hepatopatía seguida por compromiso neurológico y por síntomas neuropsiquiátricos. Los signos comunes de esta afección incluyen compromiso bulbar, disartria, disfagia, marcha anormal, parkinsonismo, temblor, distonías, risa sardónica, apatía, indiferencia, psicosis y anillo corneal de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre). El tratamiento central son los quelantes del cobre.

Distonías complejas de comienzo variable

La enfermedad de Niemann-Pick tipo C es causada por una mutación hereditaria autosómica recesiva de los genes *NPC1* o *NPC2*, que lleva a un funcionamiento anormal de las proteínas de transporte lipídico. El colesterol tóxico se acumula y causa daño celular. El comienzo de la enfermedad puede ir desde el período neonatal hasta la edad adulta. Los pacientes presentan hepatoesplenomegalia asintomática y síndrome neuropsiquiátrico progresivo, con signos frontales, distonía generalizada, síndrome cerebeloso y parálisis supranuclear. El tratamiento con miglustat puede detener la progresión de la enfermedad.

La neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro es común a un grupo de enfermedades progresivas con depósito anormal de hierro en los ganglios basales, lo que lleva a neurodegeneración. Los pacientes presentan trastornos del movimiento, distonía y parkinsonismo; los síntomas neuropsiquiátricos, la espasticidad, la polineuropatía y la ceguera son comunes. El quelante de hierro deferiprona está en estudio; la estimulación cerebral profunda del globo pálido puede mejorar la distonía.

Distonías complejas

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico específico para un paciente con distonías complejas es a menudo difícil y lleva mucho tiempo. Los distintos órganos involucrados hacen necesario un abordaje por un equipo multidisciplinario, con protocolos sistematizados. Se recomienda, en general, la derivación a centros de enfermedades raras o poco frecuentes.

El examen clínico exhaustivo y la historia familiar y genética son centrales para el diagnóstico adecuado. Las neuroimágenes, los estudios metabólicos y los paneles genéticos son parte de los algoritmos diagnósticos.

Aspectos terapéuticos

Cuando un tratamiento específico es posible, este debe iniciarse sin retardo, especialmente en los errores congénitos del metabolismo. La L-dopa es útil en las distonías sensibles a la dopamina.

El trihexifenidilo es un anticolinérgico con efectos beneficiosos en las distonías; los efectos adversos incluyen sedación, sequedad de mucosas, visión borrosa y trastornos cognitivos. El baclofeno es un agonista presináptico del ácido gamma aminobutírico (GABA), y puede ser utilizado en combinación con el trihexifenidilo. El principal efecto colateral del baclofeno es la hipotonía generalizada, que puede exacerbar una paresia previa; la sedación y el mareo también son efectos indeseables; el retiro de la medicación debe hacerse lentamente para evitar convulsiones por abstinencia. Otros agentes orales en estudio son la tetrabenazina, el clonazepam, los anticonvulsivos y los relajantes musculares.

La toxina botulínica está recomendada como tratamiento de las distonías focales aisladas. El baclofeno intratecal mejora significativamente la espasticidad y la distonía en los niños, y está indicado en las distonías de miembros inferiores refractarias a los tratamientos, y en la paraparesia espástica. La estimulación cerebral profunda del globo pálido se utiliza en varias formas de distonía, aunque su utilidad no ha sido comprobada en estudios comparativos extensos.

Conclusiones

Esta revisión hace hincapié en el papel crucial de un abordaje interdisciplinario para el diagnóstico y tratamiento integral del paciente con distonías complejas, con especial foco en las enfermedades tratables.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170195

3 - Epilepsia Farmacorresistente: de Múltiples Hipótesis a una Explicación Integral Utilizando Recursos Preclínicos

Pérez-Pérez D, Frías-Soria C, Rocha L

National Autonomous University of Mexico, Mexico City, México; Center of Research and Advanced Studies, Mexico City, México

[Drug-resistant Epilepsy: from Multiple Hypotheses to an Integral Explanation Using Preclinical Resources]

Epilepsy & Behavior 121(106430):1-8, Ago 2021

Se han utilizado varios modelos experimentales para comprender los mecanismos implicados en la epilepsia farmacorresistente e identificar nuevas terapias para controlar esta alteración, con énfasis en la importancia de considerar fenómenos menos centrales y periféricos asociados con la condición de farmacorresistencia en diferentes tipos de epilepsia.

La epilepsia es una enfermedad neurológica caracterizada por la presencia de convulsiones espontáneas y recurrentes, que afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente el 30% de los pacientes tiene epilepsia farmacorresistente, que se define como la persistencia de crisis epilépticas a pesar de un

tratamiento farmacológico anticonvulsivo adecuado y bien tolerado. Independientemente de los avances en el campo de la epilepsia y la adquisición de nuevos fármacos antiepilépticos, la proporción de pacientes con epilepsia farmacorresistente permanece invariable. La presente revisión se centra en analizar las limitaciones de diferentes hipótesis que explican la epilepsia farmacorresistente, así como los modelos que intentan reproducir la fisiopatología del trastorno.

Modelos experimentales de epilepsia resistente a fármacos

En general hay tres enfoques experimentales de la epilepsia farmacorresistente: modelos con animales con ataques epilépticos recurrentes y espontáneos; modelos con animales en los que las estimulaciones químicas o eléctricas inducen ataques epilépticos, y modelos *in vitro* de cortes de cerebro con actividad epileptiforme.

Solo algunos de estos modelos se consideran adecuados en el tamizaje farmacológico de acuerdo con su eficiencia, bajo costo y con la aplicación de los resultados obtenidos: 1) ratones con epilepsia secundaria a estado epiléptico inducida por kainato; 2) ratones con crisis psicomotoras inducidas por estimulación eléctrica; 3) convulsiones inducidas con pentilentetrazol en ratas con epilepsia; 4) ratas con convulsiones epilépticas secundarias a electroshock y resistentes a lamotrigina, y 5) cortes de hipocampo *in vitro* con actividad epileptiforme espontánea de ratas previamente sometidas a estado epiléptico inducido por kainato.

Además, los modelos en los que se inducen crisis convulsivas farmacorresistentes como consecuencia de la administración repetitiva de quimioconvulsivos son útiles en el cribado farmacológico, debido a su desarrollo a corto plazo. En estos modelos con animales, la falta de convulsiones recurrentes espontáneas representa una limitación crítica para explicar la condición farmacorresistente en pacientes con epilepsia.

Actualmente, el Programa de Detección Terapéutica en Epilepsia, estandarizado por los Institutos Nacionales de la Salud, es el único programa autorizado para la detección de fármacos con potencial anticonvulsivo. El programa consta de dos fases: la inicial, que hace foco en el efecto antiepiléptico del medicamento identificando la dosis efectiva y la dosis tóxica, y la fase de diferenciación, en la que se trata de reproducir la etiopatogenia de la enfermedad. En ambas fases se incluyen modelos de resistencia farmacológica, pero solo en la epilepsia focal, dejando las convulsiones generalizadas y las ausencias por fuera del modelo.

Hipótesis de farmacorresistencia en epilepsia

A pesar de los modelos experimentales en animales, no hay avances en el control terapéutico efectivo de la epilepsia farmacorresistente. Esta falta de progreso podría explicarse por las importantes limitaciones en varias hipótesis al tratar de explicar los mecanismos responsables de la farmacorresistencia.

Hipótesis de la red neuronal

Los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan alteraciones celulares, como la muerte neuronal y la formación de circuitos aberrantes y excitatorios. Las neuronas sobrevivientes remodelan de forma desorganizada la red neuronal, lo que genera circuitos hiperexcitables difíciles de controlar con los mecanismos inhibitorios endógenos y los fármacos antiepilépticos.

Una limitación de esta hipótesis es su reproducibilidad. Ningún estudio ha replicado los hallazgos obtenidos en pacientes con epilepsia farmacorresistente en modelos de epilepsia farmacorresistente. Por lo tanto, no ha sido posible determinar si se trata de demostrar características de la resistencia o de la epilepsia como un dato cerebral.

Hipótesis de la gravedad intrínseca

Hay algunos factores predictivos de epilepsia resistente a fármacos: edad temprana de inicio de la enfermedad, presencia de actividad epileptiforme interictal, antecedentes de estado epiléptico, comorbilidad de trastornos neuropsiquiátricos o neurológicos y retraso en el proceso de neurodesarrollo. Esta hipótesis indica que la alta frecuencia de ataques epilépticos es un biomarcador relevante de la gravedad del trastorno y la resistencia a los medicamentos, y afirma que la mayor gravedad intrínseca en la epilepsia resistente a los medicamentos se asocia con liberación elevada del neurotransmisor excitatorio glutamato. La hipótesis de gravedad intrínseca puede asociarse con otras hipótesis de epilepsia resistente a fármacos.

Hipótesis de la variación genética

Esta hipótesis se basa en estudios farmacogenómicos en los que las variantes genéticas representan factores de riesgo de resistencia a los medicamentos en la epilepsia. La presencia de cambios en la funcionalidad de proteínas específicas, como consecuencia de polimorfismos o variaciones genéticas, puede alterar la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos antiepilépticos y afectar su eficacia. Las variantes genéticas relacionadas con la epilepsia farmacorresistente se han vinculado con: la expresión proteica de subunidades del complejo del ácido gamma aminobutírico A (GABA_A), los canales iónicos, las enzimas de la familia del sistema citocromo P450 y los transportadores de fármacos. Esta hipótesis no incluye cambios epigenéticos, en los que se afecta la secuencia del ADN, que también pueden modificar la funcionalidad de las proteínas y facilitar la resistencia a los fármacos.

Las crisis epilépticas recurrentes pueden producir modificaciones epigenéticas. Se han detectado patrones de metilación del ADN, desacetilación de histonas y cambios en la expresión del ARN mensajero (ARNm) en pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Se puede sugerir que los cambios epigenéticos inducidos por la epilepsia modifican la respuesta a los fármacos antiepilépticos, pero no hay evidencia experimental.

Hipótesis de la diana terapéutica

Esta hipótesis postula que la epilepsia farmacorresistente se debe a cambios moleculares en las dianas terapéuticas, como por ejemplo los canales de sodio, situación que produce falta de eficacia de los fármacos antiepilépticos. La hipótesis se apoya en la reducción de la eficacia de fármacos antiepilépticos como la fenitoina en pacientes con epilepsia farmacorresistente, alteración asociada con cambios en los canales de sodio dependientes de voltaje.

Hipótesis de los transportadores de medicamentos

La hipótesis del transportador de fármacos indica que la resistencia a los fármacos en la epilepsia resulta de la expresión elevada de transportadores de fármacos en la barrera hematoencefálica. Esta situación produce bajas concentraciones de fármacos antiepilépticos en el parénquima cerebral y, en consecuencia, una disminución de su eficacia. La hipótesis se apoya en que la administración de antagonistas de los transportadores de fármacos revierte la baja concentración parenquimatosa de los antiepilépticos.

Estos hallazgos respaldan la necesidad de utilizar bloqueantes para inhibir los transportadores como estrategia terapéutica para controlar las convulsiones farmacorresistentes. De hecho, los estudios clínicos indican que las convulsiones disminuyen en pacientes con epilepsia farmacorresistente que utilizan inhibidores de la glucoproteína P, como el verapamilo. Los bloqueantes de transportadores inducen efectos secundarios relevantes, lo que impide su aplicación clínica.

Hipótesis de la farmacocinética

Esta hipótesis indica que la resistencia farmacológica en la epilepsia es consecuencia de alteraciones en el metabolismo y la eliminación de los fármacos antiepilépticos en los que intervienen los citocromos. Por tanto, los sujetos con epilepsia farmacorresistente muestran niveles plasmáticos por debajo de los valores de referencia, a pesar de su adecuada administración.

Esta hipótesis se relaciona con la de los transportadores, y explica parcialmente el fenómeno de la resistencia en la epilepsia porque no todos los fármacos antiepilépticos comparten los mismos mecanismos farmacocinéticos.

Direcciones futuras en el estudio de la epilepsia resistente a los medicamentos

En muchos de los modelos mencionados previamente hay ciertas poblaciones que no tienen representación, como el sexo femenino, por lo que el papel que juegan las hormonas sexuales en la actividad epileptógena no es considerado en los mismos. Poblaciones vulnerables, como los adultos mayores y los jóvenes, que tienen características fisiológicas diferentes, tampoco están



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

representadas en los modelos. Lo mismo sucede con las comorbilidades que tienen un impacto importante en la epilepsia farmacorresistente.

Finalmente, no se considera el tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos, que puede inducir tolerancia, cambios epigenéticos y alteraciones en el sistema GABA inhibitorio, entre otras acciones.

Conclusión

La resistencia a los medicamentos en los pacientes con epilepsia es un tema relevante, y al no poder efectuarse estudios *in vivo* sobre el tejido humano, se recurre a modelos experimentales, los cuales incluyen un amplio espectro que va desde modelos *in vitro* hasta animales con convulsiones espontáneas. A partir de aquí surgen ciertas hipótesis, pero ninguna puede explicar completamente el fenómeno de la farmacorresistencia. Las conexiones entre las diferentes hipótesis sustentan la complejidad de considerarlas aisladamente. Por lo tanto, es fundamental observar la relación entre ellas y cómo se complementan entre sí. En consecuencia, la resistencia farmacológica en la epilepsia queda explicada de manera integral, con una relación dinámica entre los diferentes mecanismos enunciados en cada hipótesis. Es necesario establecer una hipótesis global que integre todos los fenómenos relacionados con la condición de farmacorresistente en la epilepsia, e integrar las poblaciones no representadas en los modelos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170200

4 - Tratamiento de la Psicosis de la Enfermedad de Parkinson con Pimavanserin: Meta-análisis y Meta-regresión de Estudios Clínicos Aleatorizados

Mansuri Z, Reddy A, Amara A y colaboradores

Harvard Medical School Boston, Boston, EE.UU.

[Pimavanserin in the Treatment of Parkinson's Disease Psychosis: Meta-analysis and Meta-regression of Randomized Clinical Trials]

Innovations in Clinical Neuroscience 19(1-3):46-51, Ene 2022

En la presente revisión de 4 estudios clínicos, el tratamiento con pimavanserin se asoció con mejoría significativa de los síntomas de la psicosis; de manera importante, el tratamiento confirmó protección contra la hipotensión ortostática.

La prevalencia estimada de enfermedad de Parkinson (EP), una enfermedad neurodegenerativa, es del 1% en sujetos de más de 60 años. La edad es el principal factor de riesgo para la EP, y se estima que el riesgo de EP en el curso de la vida en poblaciones seniles aumentará al 6.3% entre las mujeres y al 7.4% entre los hombres.

Por el momento no se dispone de estudios psicológicos, radiológicos o en sangre que permitan

confirmar la EP, de modo que el diagnóstico depende de las características clínicas y neurológicas.

No existen tratamientos con capacidad de modificar el proceso neurodegenerativo subyacente, pero los tratamientos sintomáticos pueden ser de ayuda para mejorar la calidad de vida.

Se dispone de 6 clases de fármacos para el tratamiento de los síntomas motores de la EP: la levodopa, los agonistas de la dopamina (AD), los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B, los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa, la amantadina y los agentes anticolinérgicos. Sin embargo, los efectos adversos y las complicaciones asociadas son frecuentes y dificultan la continuidad del tratamiento.

En pacientes con EP, la prevalencia de psicosis inducida por fármacos es del 59.5%. El riesgo de psicosis aumenta en los pacientes con enfermedad de inicio en edades avanzadas, en los enfermos que reciben dosis altas de AD, en los sujetos con enfermedad de mayor duración, y en los pacientes con deterioro cognitivo, demencia, depresión y trastorno del comportamiento durante el sueño de movimientos oculares rápidos.

La psicosis de la EP (PEP) se caracteriza por alucinaciones, delirio, paranoia y falso sentido de presencia. La gravedad de los síntomas psicóticos en la PEP difiere de la de los trastornos psicóticos primarios, como la esquizofrenia. Las alucinaciones auditivas o la manía son síntomas particularmente importantes para el diagnóstico diferencial con las psicosis de origen psiquiátrico. La mayoría de los pacientes con PEP suele conservar la perspicacia y el sensorio, aunque con pérdidas posteriores, en el curso del tiempo.

En la PEP participan el proceso de la enfermedad y los tratamientos farmacológicos. La interrupción temporal o permanente de la terapia y la reducción de la dosis de los AD contribuyen a mejorar los síntomas de la PEP, pero se asocian con deterioro de los síntomas motores.

La afinidad de los agentes antipsicóticos por los receptores de dopamina D₂ varía significativamente; los antipsicóticos de segunda generación se consideran más seguros en pacientes con PEP, debido al menor antagonismo sobre los receptores D₂ y a que ocasionan síntomas extrapiramidales con menor frecuencia, respecto de los antipsicóticos de primera generación.

En abril de 2016, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos aprobó el primer agente para el tratamiento de la PEP, la pimavanserin. El objetivo de la presente revisión sistemática con meta-análisis fue determinar la seguridad y la eficacia de la pimavanserin para el tratamiento de la PEP.

Metodología

Se consideraron estudios aleatorizados y controlados con placebo sobre pimavanserin, publicados antes de junio de 2020. Los artículos se identificaron mediante búsquedas en PubMed, *Google Scholar* y *clinicaltrials.gov*, entre otras fuentes. Solo se tuvieron en cuenta estudios publicados en inglés, de diseño aleatorizado y

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Neurología



Ingresa a

www.siicsalud.com/cis/td-tm.php

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

controlado con placebo, realizados con seres humanos con diagnóstico de PEP.

Los criterios de valoración de eficacia fueron los puntajes de la *Scale for Assessment of Positive Symptoms, Hallucinations, and Delusion* (SAPS-H+D) y los puntajes combinados de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* II y III (UPDRS II y III); los puntajes más altos indican síntomas motores más graves. También se tuvieron en cuenta el año del estudio, la dosis de la medicación, la duración del tratamiento, la edad de los enfermos, los efectos adversos y el número de pacientes que interrumpieron los estudios por efectos adversos.

Se analizaron 206 estudios, 4 de los cuales fueron aptos para la revisión; en ellos se realizaron comparaciones entre pimavanserina y placebo, o entre diferentes dosis de pimavanserina (10 mg, 20 mg y 40 mg). Los 4 estudios incluidos en el análisis aportaron 6 comparaciones sobre el tratamiento con pimavanserina, respecto de placebo.

La heterogeneidad entre los estudios se determinó con la *Q* de Cochrane y la prueba de chi al cuadrado. Los valores de 25%, 50% y 75% reflejan heterogeneidad leve, moderada y alta, respectivamente.

Para el análisis de eficacia para el puntaje de la SAPS-H+D y del puntaje combinado de la UPDRS II y de la UPDRS III se usó la diferencia promedio (DP) de los cuadrados medios de cada estudio, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se realizó metarregresión y se identificaron los posibles determinantes de la heterogeneidad (edad promedio, año del estudio y duración del tratamiento). Se aplicaron modelos de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird para el análisis de los puntajes de la SAPS-H+D y del puntaje integrado de la UPDRS II y la UPDRS III.

Se realizó metanálisis para los efectos adversos –confusión, cefaleas, alucinaciones, caídas, edemas, hipotensión ortostática e interrupción del estudio por efectos adversos–; para ello se aplicaron modelos de efectos aleatorios de Mantel-Haenszel. El sesgo de publicación se determinó con pruebas de Egger.

Resultados

El estudio de Cummings y colaboradores fue una investigación de 6 semanas en la cual se analizaron los efectos del tratamiento con 40 mg de pimavanserina por día en dosis fija ($n = 95$), respecto de placebo ($n = 90$). En el estudio de Meltzer y colaboradores, de 4 semanas, se incluyeron 29 pacientes asignados a tratamiento con pimavanserina y 31 sujetos que recibieron placebo. Los pacientes comenzaron el tratamiento en dosis de 20 mg el día 1, con posibles aumentos a 40 y 60 mg diarios en los días 8 y 15 del estudio, respectivamente, en función de la respuesta individual de los enfermos. En el estudio clínico NCT00658567/123 pacientes recibieron placebo ($n = 42$), 10 mg de pimavanserina ($n = 41$) o 20 mg de pimavanserina ($n = 40$) por día durante 6 semanas. En el estudio clínico restante NCT00477672, 98 pacientes recibieron placebo, y 101 y 99 pacientes fueron

tratados con 10 mg y 40 mg de pimavanserina por día, respectivamente.

Criterios de valoración de eficacia

En el análisis principal, el tratamiento con pimavanserina se asoció con reducción significativa del puntaje de la SAPS-H+D (DP de -1.55 , IC 95%: -2.71 a -0.379 , $p = 0.009$). No se encontró sesgo de publicación en la estimación visual ni en la prueba de Egger ($p = 0.82$). Se encontró heterogeneidad moderada (44%).

En el análisis de metarregresión se analizaron los posibles factores responsables de la heterogeneidad entre los estudios. Se observó que la edad promedio fue un factor predictivo significativo del efecto global (beta: -0.74 , $p = 0.01$, $R^2: 100\%$), es decir que el puntaje promedio de la SAPS-H+D disminuye más con el aumento de la edad promedio. La duración del tratamiento (4 semanas, respecto de 6 semanas; $p = 0.79$) no afectó los resultados. No se observaron diferencias significativas entre los grupos al considerar las variables secundarias de valoración, el puntaje compuesto de la UPDRS II y de la UPDRS III (DP de 0.093 , IC 95%: -1.28 a 1.46 , $p = 0.89$). No se encontró heterogeneidad entre los estudios ($I^2: 0\%$) ni sesgo de publicación ($p = 0.28$).

Criterios de valoración de seguridad

La hipotensión ortostática fue menos común en los pacientes que recibieron pimavanserina (*risk ratio* [RR] de 0.33 , IC 95%: 0.30 a 0.37 , $p < 0.001$), respecto de la asignación a placebo. La incidencia de edema tendió a ser levemente más alta en el grupo de tratamiento activo, respecto del grupo control (RR de 2.41 , IC 95%: 0.77 a 7.51 , $p = 0.08$). No se registraron diferencias entre los grupos en los índices de interrupción del tratamiento (RR de 1.53 , IC 95%: 0.32 a 7.36 , $p = 0.97$), confusión ($p = 0.37$), cefaleas ($p = 0.58$), alucinaciones ($p = 0.22$) y caídas ($p = 0.60$).

Conclusión

Se estima que hasta el 60% de los pacientes con EP presentan PEP, asociada con costos significativos para los sistemas de salud. La PEP se trata básicamente con dos abordajes; el primero consiste en reducir la dosis de los fármacos antiparkinsonianos, mientras que el segundo implica la indicación de antipsicóticos atípicos, como pimavanserina, un fármaco específicamente aprobado por la FDA para el tratamiento de la PEP.

En la presente revisión sistemática se evaluaron 4 estudios clínicos con 680 pacientes en total (263 asignados a placebo y 417 tratados con pimavanserina). El tratamiento con pimavanserina se asoció con mejoría significativa de los síntomas de psicosis; de manera importante, el tratamiento confirió protección contra la hipotensión ortostática.

5 - Esclerosis Lateral Amiotrófica y Anomalías Oculares

Guo X, Liu X, Fan D y colaboradores

Brain Sciences 12(4):489, Abr 2022

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal, que involucra las neuronas motoras superiores e inferiores en la corteza cerebral, los núcleos del tronco cerebral, el asta anterior de la médula y el haz corticoespinal. La degeneración neuronal lleva a debilidad grave y a atrofia muscular, con trastornos del habla, de la deglución y de la respiración.

Las investigaciones sobre ELA anteriores a 1980 concluyeron que los movimientos oculares no eran afectados. En años recientes se reconocieron una serie de alteraciones de los movimientos oculares en la ELA, aunque los hallazgos han sido controvertidos. Otros investigadores mostraron que los estudios electromiográficos en la ELA, a través de potenciales evocados miográficos vestibulares (VEMP), revelaban alteraciones musculares oculares, aun en los pacientes con examen clínico normal de la motilidad ocular.

La proteína TDP-43 ha sido identificada como la principal proteína anormal en la ELA. La forma fosforilada de esta proteína (pTDP-43) se deposita en un patrón secuencial progresivo a lo largo de las vías axonales, a medida que la ELA avanza. Los investigadores creen que las alteraciones de los movimientos oculares se deben a la progresión del depósito de pTDP-43, y pueden ayudar a entender los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue determinar si los movimientos oculares anormales están presentes en la ELA, definir sus características y evaluar su asociación con el deterioro bulbar de los pacientes.

El estudio fue realizado en un hospital universitario en Pekín, China. Fueron seleccionados 60 pacientes con diagnóstico de ELA (criterios El Escorial revisados). Fueron excluidos los sujetos con antecedentes de enfermedad ocular o vestibular, los pacientes que recibieran fármacos con influencia sobre los movimientos oculares (diazepam, clonazepam, antipsicóticos) y los individuos con insuficiencia respiratoria, con requerimiento de asistencia respiratoria o con trastornos de la consciencia.

Como controles fueron incorporados 30 sujetos sanos, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad neurológica degenerativa. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité institucional de ética, y los pacientes brindaron un consentimiento informado.

El patrón de inicio de la ELA fue caracterizado como bulbar o medular. De acuerdo con la presencia de signos motoneuronales superiores o inferiores,

los pacientes fueron subdivididos en 2 grupos: ELA bulbar y ELA no bulbar. Los signos de la motoneurona superior incluyeron hiperreflexia, reflejo miotático maseterino, hiperreflexia faríngea, reflejo de hociqueo exagerado, bostezo forzado y llanto o risa descontrolados. Los signos de la motoneurona inferior incluyeron atrofia, fasciculaciones o debilidad de músculos bulbares.

La gravedad de la enfermedad y la limitación funcional fueron evaluadas con la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)*. Esta escala evalúa funciones motoras, bulbares y respiratorias, y oscila entre 0 punto y 48 puntos (puntaje menor refleja mayor discapacidad).

Las evaluaciones oculomotoras fueron realizadas en un cuarto oscuro con videonistagmografía. Se utilizó la prueba de la mirada para identificar las sacudidas oculares y las sacudidas en onda cuadrada, un tipo particular de sacudida (oscilaciones horizontales con amplitud entre 0° y 15°, con retorno dentro de los 200 ms). El nistagmo provocado por la mirada (NPM) fue definido como el nistagmo que aumentaba de intensidad con la mirada excéntrica. Fue registrada la presencia de dismetría de sacudidas (hipermetría e hipometría). En la prueba del seguimiento de la mirada se identificó la presencia de seguimiento en sacudidas o seguimiento en rueda dentada.

La normalidad de la distribución de las variables continuas fue estimada con la prueba de Shapiro-Wilk. Los datos se informaron como medias \pm desviación estándar, o como medianas con rango intercuartílico (RIC). Las variables categóricas se informaron como valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas fueron comparadas con la prueba de la *t* y con la prueba de la *U* de Mann-Whitney; las variables categóricas, con la prueba de chi al cuadrado y con la prueba exacta de Fisher. Fue utilizado un modelo de regresión logística multivariada para confirmar la asociación entre los movimientos oculares y las características clínicas, y para evaluar la influencia de los factores de confusión. Los resultados se informaron como *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Un valor de $p < 0.05$ en pruebas bilaterales fue considerado significativo.

Los pacientes del grupo de estudio (mujeres: 30; hombres: 30) tenían una edad promedio de 54.35 ± 10.87 años (rango: 28 a 74 años). La edad de los participantes del grupo control (mujeres: 15; hombres: 15) era de 53.13 ± 10.50 años (rango: 29 a 75 años). No hubo diferencias significativas en la distribución por sexo.

En los pacientes con ELA, la edad de comienzo fue a los 52.82 ± 11.33 años (rango: 28 a 73 años), y la duración de la enfermedad (mediana) fue de 17.50 meses (RIC: 5 a 51). La mediana del puntaje de la ALSFRS-R fue 40, y la de la diferencia de la progresión de la discapacidad, con el puntaje delta ALSFRS-R, 0.57. Todas las anomalías de los movimientos oculares fueron observadas en los pacientes con ELA en número significativamente mayor que en el grupo control: sacudidas en onda cuadrada (53.3%), seguimiento en rueda dentada (50.0%) y sacudidas hipométricas (10.0%). Ningún paciente tuvo oftalmoplegia o NPM.

El 73.3% de todos los pacientes con ELA ($n = 44$) tenían compromiso bulbar. Los individuos con ELA bulbar tuvieron limitaciones funcionales más graves que los pacientes con ELA no bulbar. Las sacudidas en onda cuadrada fueron observadas en el 68.2% de los sujetos con ELA bulbar, frente al 12.5% en aquellos con ELA no bulbar (OR ajustado = 26.51, IC 95%: 2.83 a 248.05; $p = 0.004$). El seguimiento en rueda dentada estuvo presente en el 63.6% de los pacientes con ELA bulbar, frente al 12.5% del grupo de ELA no bulbar (OR ajustado = 6.56, IC 95%: 1.19 a 36.16; $p = 0.031$). No hubo diferencias significativas en la cantidad de pacientes con sacudidas hipométricas en ambos grupos.

En el estudio fueron observados movimientos oculares anormales (sacudidas en onda cuadrada, seguimiento en rueda dentada, sacudidas hipométricas) en los pacientes con ELA, especialmente en aquellos con compromiso bulbar. Ningún paciente tuvo oftalmoplegia o NPM.

Las sacudidas en onda cuadrada fueron especialmente frecuentes en la ELA bulbar. La génesis de este tipo de movimiento no ha sido bien aclarada; los autores del presente estudio indican que su presencia en pacientes con compromiso bulbar sugiere la hipótesis del tronco cerebral como origen de los movimientos. Es verosímil que los pacientes con ELA bulbar tengan patología más extensa del tronco cerebral (y de los nervios motores oculares), en comparación con los individuos con ELA medular. Las anomalías en el seguimiento de la mirada pueden también ser atribuidas a lesiones en las vías cerebro-ponto-cerebelosas. No fueron identificadas anomalías cerebelosas.

A diferencia de estudios previos, la presente investigación no identificó anomalías en las sacudidas oculares reflejas; los tubérculos cuadrigéminos superiores juegan un papel central en los movimientos oculares reflejos. Dada la heterogeneidad de la ELA, los autores opinan que es necesario incrementar el número de pacientes en las investigaciones para determinar con certeza el patrón de anomalías de los movimientos oculares en esta enfermedad.


El proceso patológico en la ELA se caracteriza histológicamente por acúmulos de la proteína TDP-43;

los resultados del presente estudio sugieren que la región comprometida por la enfermedad puede indicar, mejor que el patrón de inicio de los signos clínicos, la esencia fisiopatológica de las anomalías en la ELA y las vías neurales involucradas.

Los autores mencionan algunas limitaciones de este estudio: (i) el videonistagmógrafo utilizado no provee a la amplitud de las sacudidas en onda cuadrada, ni su frecuencia; (ii) el tratamiento de algunas variables como categorías impidió su caracterización cuantitativa, lo que disminuyó la potencia estadística.

En conclusión, los pacientes con ELA presentan un espectro amplio de movimientos oculares anormales, que afectan principalmente la fijación ocular y la función de seguimiento. Estas anomalías se observaron principalmente en los pacientes con compromiso bulbar.

Es probable que la identificación de la región neural afectada pueda indicar mejor el avance de las anomalías que el patrón clínico de inicio de la ELA, y pueda, a la vez, brindar una explicación más racional de las vías neurales involucradas y de los mecanismos fisiopatológicos en juego. Los movimientos oculares anormales pueden ser marcadores clínicos objetivos para indicar el compromiso neurodegenerativo del tronco cerebral o de la región supratentorial en los pacientes con ELA.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170194

6 - Rehabilitación de Realidad Virtual o Terapia Física Convencional para los Trastornos del Equilibrio y de la Marcha en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Feng H, Li C, Wu Z y colaboradores

Medical Science Monitor 25:4186-4192, Jun 2019

La disfunción de los ganglios basales cerebrales es el trastorno característico de la enfermedad de Parkinson (EP). Los pacientes con EP a menudo tienen trastornos del control postural y de la movilidad que comprometen, de manera significativa, la calidad de vida.

El congelamiento de la marcha es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con EP; por lo general, se observa en estadios avanzados de la enfermedad. En los pacientes con EP y marcha congelada, a pesar del intento de caminar, la progresión de los pies hacia adelante se reduce significativamente, con lo cual se incrementan las probabilidades de caídas y se dificultan los cuidados personales. No se dispone de fármacos completamente eficaces para el tratamiento de la marcha congelada. La evidencia sugiere que la terapia física podría mejorar la función motora en pacientes con EP. Uno de los tratamientos más promisorios en este sentido es la realidad virtual (RV), por medio de la cual se proporcionan estímulos visuales,

auditivos y somatosensoriales para mejorar la calidad de la marcha, en pacientes con EP.

Los estmulos externos son beneficiosos para la mejora de la marcha en pacientes con EP; el uso de señales visuales se asocia con aumento adicional de la velocidad de la marcha. Sin embargo, aún no se dispone de evidencia suficiente en términos de la eficacia de la tecnología de RV para la mejora de la función motora en pacientes con EP.

El rápido desarrollo de la inteligencia artificial motivó el surgimiento de nuevas áreas de investigación en medicina de rehabilitación. En un estudio de prueba de concepto se observó que con sensores portátiles se podrán obtener medidas objetivas de los ejercicios de equilibrio, en pacientes con EP. La tecnología de RV motivó atención especial como una nueva modalidad de rehabilitación. La RV permite proporcionar mayor estimulación sensorial y un mejor entorno de retroalimentación en tiempo real durante la realización de pruebas motoras específicas, como reflejo del aprendizaje motor y de la neuroplasticidad. Este abordaje puede considerarse, por lo tanto, complementario a las terapias tradicionales de rehabilitación.

Según los resultados de un metanálisis con sujetos sanos de edad avanzada, los ejercicios con juegos (EJ, o *exergaming*) podrán mejorar el equilibrio y la movilidad funcional. La falta de la marcha funcional se puede compensar con información visual, y la evidencia global sugiere que, en pacientes con EP, los EJ como estrategia asistida mediante sensores *Kinect* podrán ser una estrategia alternativa y segura a la terapia física convencional.

No obstante, por el momento se dispone de poca evidencia clínica para la RV y la terapia física tradicional; la mayoría de los estudios al respecto fueron de corta duración (menos de 8 semanas). Por lo tanto, el objetivo de la presente investigación fue conocer los efectos de un programa de entrenamiento de RV de 12 semanas sobre la marcha y el equilibrio, en pacientes con EP.

Los pacientes fueron reclutados en el *Rehabilitation Medicine Department* del *Heilongjiang Provincial Hospital*; los pacientes tenían EP según los *United Kingdom Brain Bank Criteria*. Luego del alta, los pacientes mantuvieron el tratamiento de manera ambulatoria.

Los pacientes, de entre 50 y 70 años, debían tener clasificación mejorada de Hoehn-Yahr de grado 2.5 a 4, es decir disfunción del equilibrio, pero marcha independiente. Se excluyeron, entre otros, pacientes con otras formas de temblor, como ataxia hereditaria y lesiones cerebelosas o vestibulares, sujetos con enfermedades óseas o articulares que comprometen la función de los órganos, y pacientes con trastornos visuales o auditivos.

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a 2 grupos; los enfermos del grupo de tratamiento activo recibieron entrenamiento de RV, en tanto que los sujetos del grupo control recibieron terapia física convencional. Los participantes de los dos grupos recibieron los fármacos tradicionales para la EP;

16 enfermos recibieron agonistas dopaminérgicos, y 12 pacientes utilizaban L-dopa o levodopa-carbidopa. Los participantes realizaron las pruebas en las 2 horas que siguieron a la ingesta de la medicación. Los sujetos del grupo control realizaron terapia de rehabilitación según las *Chinese Guide to Treatment of PD* de 2014, mientras que en el grupo experimental se utilizó tecnología de RV para el entrenamiento del equilibrio y de la marcha. Según la función física del paciente, el terapeuta aplicó cada tratamiento durante 45 minutos, 1 vez por día, 5 veces por semana, durante 12 semanas en total. Los criterios de valoración fueron los puntajes de la *Berg Balance Scale* (BBS), el *Timed Up and Go Test* (TUGT), la tercera parte de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS3) y la *Functional Gait Assessment* (FGA). Las valoraciones se realizaron al inicio y en la semana 12, al final del período de estudio. La BBS se utilizó para determinar la función global de equilibrio con 14 actividades relacionadas con el equilibrio; los puntajes más altos (de 56 puntos posibles) indican mejor función, en tanto que una puntuación de menos de 40 sugiere riesgo de caídas. Según los resultados de una revisión sistemática de 2013, el TUGT es un instrumento sensible para valorar la marcha y el equilibrio, con confiabilidad elevada (coeficiente de correlación intraclassa > 0.87) en pacientes con EP.

La UPDRS3 se utiliza para pacientes con EP para determinar la función motora; el puntaje global es de 56 puntos y los valores más altos indican compromiso más grave de la función motora. La FGA, de 10 dominios, es apta para valorar la marcha mientras el paciente camina en condiciones de dificultad creciente.

La distribución normal de los datos se determinó con el método de Kolmogorov-Smirnov (KS). Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la *t*.

En total fueron evaluados 28 pacientes. No se registraron diferencias significativas entre los grupos en los puntajes de las escalas de valoración antes del tratamiento ($p > 0.05$). Luego de la terapia, los puntajes de la BBS, el TUGT y la FGA mejoraron, de manera significativa, en los dos grupos de pacientes ($p < 0.05$). Sin embargo, los puntajes de la BBS, el TUGT, la UPDRS3 y la FGA en el grupo de rehabilitación con RV fueron más favorables que los que se lograron en el grupo control ($p < 0.05$).

Los resultados del presente estudio indican que, en comparación con los métodos convencionales de rehabilitación física, la tecnología de rehabilitación con RV se asocia con mejoras más importantes de los puntajes de la BBS, el TUGT, la UPDRS3 y la FGA en pacientes con EP, hallazgos de máxima relevancia para las investigaciones venideras.

Además, la rehabilitación con RV será un método más maniobrable y más fácil de promover en la rehabilitación comunitaria; la rehabilitación con RV se asocia con mayor diversidad y disfrute por parte de los pacientes. El período breve de intervención y la muestra reducida de pacientes son limitaciones del estudio que deben ser tenidas en cuenta, de modo que se requieran

investigaciones a mayor escala para confirmar los hallazgos observados. Asimismo, en estudios futuros se deberá evaluar los efectos de la tecnología de RV en la recuperación de la función del equilibrio en hombres y mujeres y en pacientes de diferentes edades.

 + Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/170196

7 - Efecto de la Levodopa sobre los Parámetros de la Marcha en la Enfermedad de Parkinson

Son M, Han S, Park H y colaboradores

NPJ Parkinson's Disease 7(1):1-7, May 2021

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) pueden presentar patrones variables de alteración de la marcha, por ejemplo en la iniciación de la marcha, el bloqueo de la marcha, el equilibrio reducido, entre otros. Dado que la evaluación clínica de la marcha solo se basa en algunos elementos de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) puede no ser objetiva y cuantitativa, mientras que el análisis de la marcha podría ser una herramienta prometedora para obtener información objetiva y cuantitativa sobre el comportamiento de la marcha de los pacientes con EP.

Algunos parámetros de la marcha se utilizan para evaluar el aspecto motor de la enfermedad y la respuesta a medicamentos, como la levodopa. La asimetría de la marcha (GA, por su sigla en inglés) se puede utilizar para evaluar la contribución de la función cognitiva a la simetría de la marcha, mientras que el índice de coordinación de fase (PCI, por su sigla en inglés) refleja la coordinación bilateral de la marcha, es decir, cuantifica la precisión de la coordinación y la consistencia de pasos de los lados izquierdo y derecho. Ambos valores –GA y PCI– son más altos en pacientes con EP y se utilizan para evaluar la simetría y el ritmo de la marcha en estos enfermos, puesto que se relacionan con las alteraciones motoras.

Por su parte, los sistemas de unidad de medida inercial (IMU, por su sigla en inglés) se han propuesto como una herramienta alternativa para el análisis de la marcha, ya que son medios fáciles y fiables para medir los eventos de la marcha en pacientes con EP.

Este estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la levodopa sobre el PCI y la GA de pacientes con EP e investigar las correlaciones entre la gravedad de los síntomas motores y los parámetros de la marcha, medidos con un sensor inercial.

En este estudio participaron 26 pacientes con EP en estadio leve a moderado, que estaban tomando levodopa. Se utilizó la UPDRS III para evaluar la gravedad del deterioro motor. La subpuntuación de la *Postural Instability and Gait Difficulty* (PIGD) se calculó a partir de la UPDRS III.

La evaluación de la marcha se realizó primero en un periodo "on" de levodopa y luego en el periodo "off", para cada participante el mismo día. Para las pruebas de medicación "off", los participantes fueron evaluados por la mañana después de abstenerse de tomar medicamentos con levodopa durante un mínimo de 12 horas antes de la prueba. Después de la prueba "off", los participantes tomaron sus medicamentos habituales de levodopa.

Los pacientes fueron evaluados mientras caminaban por un corredor de 20 m en los periodos "on" y "off" de levodopa, y se realizó un análisis de la marcha utilizando sensores inerciales.

Los investigadores evaluaron los cambios en los parámetros de la marcha después de tomar levodopa y las correlaciones entre la UPDRS III, la PIGD y los parámetros de la marcha.

Se utilizó el método genérico de la varianza inversa con un modelo de efectos fijos para calcular las estimaciones agrupadas de los tamaños del efecto. Este análisis mostró que se requiera un tamaño de muestra mínimo de 26 pacientes para lograr una significación estadística de 0.05, con un poder del 80 %, con un tamaño del efecto general de 0.58 para el cambio de la UPDRS III. Se probó la normalidad de todas las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Se utilizaron análisis estadísticos descriptivos empleando medias y desviaciones estándar para describir las características de cada variable. Se utilizaron pruebas de la *t* de muestras pareadas para identificar diferencias significativas entre las variables en los estados "on" y "off". Se realizó un análisis de correlación de Pearson para examinar las relaciones entre la UPDRS III, la PIGD y los parámetros clínicos de la marcha. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

En todos los pacientes, los promedios de la UPDRS III ($p < 0.001$) y la PIGD ($p = 0.003$) mejoraron significativamente después de tomar levodopa. El PCI promedio ($p = 0.008$) disminuyó significativamente después de tomar la medicación, y el cálculo *post hoc* fue de 0.87 para el PCI; sin embargo, no hubo diferencia significativa en la GA ($p = 0.123$). En el periodo "on", la velocidad de la marcha ($p = 0.039$), la longitud del paso ($p = 0.031$) y la cadencia ($p = 0.035$) fueron significativamente mayores que en el periodo "off". El análisis de la media de respuesta estandarizada (SRM, por su sigla en inglés) se observó que la levodopa indujo la mayor mejora en el PCI (SRM = -0.64) entre todas las variables. La UPDRS III (SRM = -0.52) mostró respuesta moderada a la levodopa. Las otras variables de la marcha (SRM = 0.03 a 0.5) mostraron poca capacidad de respuesta.

En el periodo "off", el PCI y la GA no se correlacionaron con las puntuaciones de la UPDRS III y la PIGD. Sin embargo, en el periodo "on" el PCI fue el único parámetro de la marcha que se correlacionó con la UPDRS III, y también estuvo altamente

correlacionado con la PIGD, en comparación con otros parámetros de la marcha. Se identificó una mejora significativa en la coordinación de fase bilateral en pacientes con EP después de tomar levodopa, sin cambios significativos en la simetría de la marcha.

Los autores afirman que este es el primer estudio que investiga los efectos de los medicamentos antiparkinsonianos en el PCI y la GA, medidos por un sistema IMU. El sistema IMU seleccionado fue el tipo zapato para la medición del PCI y la GA, ya que los sensores IMU conectados a ambas extremidades inferiores pueden aumentar la precisión de detección de las secuencias de la marcha, como las secuencias de golpe del talón y punta del pie. Además, estos sensores son relativamente económicos y fáciles de usar por los pacientes con EP.

El estudio encontró que el PCI mejoró notablemente después de la medicación con levodopa y que se correlacionó con la UPDRS III y la PIGD en el período "on". Entre los parámetros de la marcha, el PCI fue el único parámetro de la marcha vinculado con la UPDRS III y la PIGD en el período "on". La alteración del ritmo de la marcha en la EP puede reflejar una reducción de la automatización y el daño de las sinergias locomotoras, y se pensaba que los ganglios basales desempeñaban un papel importante en la iniciación y regulación de la marcha. Se descubrió que la terapia con levodopa podría reducir la variabilidad en la EP, lo que demuestra el papel que desempeñan las vías dopaminérgicas en la alteración del ritmo de la marcha en la enfermedad mediante la prueba de provocación con levodopa.

Los autores asumieron que la levodopa mejoraría el PCI al reducir la variabilidad de la marcha.

Aunque la longitud del paso y la velocidad de la marcha tienen una correlación significativa con la UPDRS III y la PIGD en los períodos "off", es peligroso para los pacientes con EP someterse a un análisis de la marcha en el estado "off". Los resultados indican que el PCI puede ser un indicador más útil de la gravedad de las deficiencias motoras en pacientes con EP durante la medicación con levodopa, en comparación con otros parámetros de la marcha.

Este estudio tuvo varias limitaciones. Primero, los hallazgos se obtuvieron de la prueba de provocación aguda con levodopa; segundo, las condiciones de medicación "on" y "off" no se aleatorizaron y solo se incluyeron pacientes que podían caminar de forma independiente una distancia relativamente larga de 20 m varias veces. Por lo tanto, son resultados que solo pueden aplicarse a pacientes con EP leve.

Teniendo en cuenta la alta correlación con la UPDRS III y la PIGD en estados "on", el PCI puede ser un parámetro útil y cuantitativo para medir la gravedad de los síntomas motores en pacientes con EP que toman medicamentos.

8 - Deterioro Cognitivo después de la Enfermedad por Coronavirus 2019 en Adultos Mayores

Liu Y, Chen Y, Wang Y y colaboradores

JAMA Neurology 79(5):509-517, May 2022

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés) ha afectado a más de 418 millones de personas hasta el momento, y el número va en aumento. El impacto a largo plazo de la COVID-19 en la cognición se ha convertido en un importante problema de salud pública. Se ha observado que el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por su sigla en inglés) provoca una variedad de secuelas neurológicas a corto plazo en los sobrevivientes de COVID-19. Sin embargo, se desconoce la trayectoria a largo plazo de los cambios cognitivos después de la infección por SARS-CoV-2.

El objetivo de la presente investigación fue analizar la trayectoria de un año de cambios cognitivos en la población de edad avanzada que sobrevivió a la COVID-19.

El estudio de cohorte reclutó 3233 sobrevivientes de COVID-19 de 60 años o más que fueron dados de alta de tres hospitales designados para COVID-19 en Wuhan, China, entre el 10 de febrero y el 10 de abril de 2020. Sus cónyuges no infectados (n = 466) fueron reclutados como población de control. Se excluyeron los participantes con deterioro cognitivo previo a la infección, un trastorno neurológico concomitante o antecedentes familiares de demencia en parientes de primer grado, así como aquellos con enfermedad cardíaca, hepática o renal grave, o cualquier tipo de tumor.

El seguimiento del desempeño cognitivo y el deterioro se realizó a los 6 y 12 meses. Se incluyeron en total 1438 sobrevivientes de COVID-19 y 438 individuos de control en el seguimiento final. La COVID-19 se clasificó como grave o no grave siguiendo las pautas de la *American Thoracic Society*. El criterio de valoración principal fue el cambio en la cognición un año después del alta del paciente. Los cambios cognitivos durante el primer y segundo período de seguimiento de seis meses se evaluaron mediante el *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* y la *Telephone Interview of Cognitive Status-40*, respectivamente.

Con base en los cambios cognitivos observados durante los dos períodos, las trayectorias cognitivas se clasificaron en cuatro categorías: cognición estable, deterioro cognitivo de inicio temprano, deterioro cognitivo de inicio tardío y deterioro cognitivo progresivo. Se utilizaron modelos de regresión logística condicional y multinomial para identificar

los factores asociados con el riesgo de deterioro cognitivo.

Entre los 3233 adultos mayores sobrevivientes de COVID-19 y los 1317 controles no infectados por SARS-CoV-2 examinados, un total de 1438 participantes que fueron tratados por COVID-19 (691 varones [48.05%] y 747 mujeres [51.95%]; mediana de edad: 69 años) y 438 controles (222 varones [50.68%] y 216 mujeres [49.32%]; mediana de edad: 67 años) completaron el seguimiento de 12 meses. En comparación con las personas con casos no graves, aquellas con casos graves eran mayores y tenían un nivel educativo más bajo; mayor índice de masa corporal; mayor número de comorbilidades; mayores frecuencias de ingreso a unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, oxigenoterapia de alto flujo y delirio durante la hospitalización, y estadía hospitalaria más prolongada.

La incidencia de deterioro cognitivo en los sobrevivientes a los 12 meses del alta fue del 12.45%. Entre los individuos con COVID-19 grave, 26 (10%) tenían demencia y 69 (26.54%) deterioro cognitivo leve a los seis meses. Los números aumentaron a 39 (15%) para demencia y se mantuvieron en 68 (26.15%) para deterioro cognitivo leve a los 12 meses, que fueron más altos que en aquellos con casos no graves y en los controles.

Específicamente, 158 personas con casos graves, 340 con casos no graves y 92 participantes de control informaron deterioro cognitivo dentro de los primeros seis meses. La proporción de participantes con deterioro cognitivo longitudinal durante los primeros seis meses fue mayor entre aquellos con casos graves que aquellos con casos no graves (60.77% frente a 28.86%; $p < 0.001$) y los controles (60.77% frente a 21%; $p < 0.001$). Las personas con casos no graves también tuvieron una mayor proporción de participantes con deterioro cognitivo que las personas de control durante los primeros seis meses (28.86% frente a 21%; $p < 0.001$). Los individuos con casos graves tuvieron promedio de puntajes más bajos en la *Telephone Interview of Cognitive Status-40* que aquellos con casos no graves e individuos de control a los 12 meses (grave: 22.50; no grave: 30; control: 31.00). La COVID-19 grave se asoció con un mayor riesgo de deterioro cognitivo de aparición temprana (*odds ratio* [OR]: 4.87; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 3.30 a 7.20), deterioro cognitivo de aparición tardía (OR: 7.58; IC 95%: 3.58 a 16.03) y deterioro cognitivo progresivo (OR: 19.00; IC 95%: 9.14 a 39.51), mientras que la COVID-19 no grave se asoció con un mayor riesgo de deterioro cognitivo de aparición temprana (OR: 1.71; IC 95%: 1.30 a 2.27) al ajustar por edad, sexo, nivel educativo, índice de masa corporal y comorbilidades.

En el presente estudio de cohorte realizado en China, la supervivencia a la COVID-19, especialmente la enfermedad grave, se asoció con un aumento en el riesgo de deterioro cognitivo longitudinal en la población anciana, lo que destaca la importancia de las medidas inmediatas para enfrentar este desafío.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/169690

Autoevaluaciones de lectura

Trabajos Distinguidos Neurología 6 (2022) 22

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Qué efecto tiene la pimavanserina en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) con deterioro cognitivo o que toman medicación para mejorar la función cognitiva?	A) Es un antipsicótico eficaz y seguro. B) No es eficaz como antipsicótico. C) No es seguro como antipsicótico. D) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta. E) No se utiliza para la EP.
2	¿Cuál de los siguientes es un efecto adverso del baclofeno?	A) Hipotensión. B) Mareo. C) Convulsiones por abstinencia. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
3	Es cierto acerca de la hipótesis de transportador que	A) La alteración está en el citocromo encargado del metabolismo y la eliminación. B) El daño se presenta a nivel del ADN. C) La resistencia se explica por cambios en los canales de sodio voltaje dependientes. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
4	¿Cuál de los siguientes fármacos ha sido aprobado por la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de la psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson?	A) La quetiapina. B) La clozapina. C) La pimavanserina. D) Todos ellos. E) Ninguno es eficaz.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Es un antipsicótico eficaz y seguro.	Según un análisis <i>post hoc</i> , la pimavanserina es un antipsicótico eficaz y seguro en pacientes EP con deterioro cognitivo o que toman medicación para mejorar la función cognitiva.	A
2	Todas son correctas.	El principal efecto colateral del baclofeno es la hipotensión generalizada, que puede exacerbar una presión previa; la sedación y el mareo también son efectos indeseables; el retroceso de la medicación debe hacerse lentamente para evitar convulsiones por abstinencia.	D
3	Ninguna es correcta.	La hipótesis del transportador de fármacos indica que la resistencia a los fármacos en la epilepsia resulta de la expresión elevada de transportadores de fármacos en la barrera hematoencefálica. Esta situación produce bajas concentraciones de fármacos antiepilépticos en el parénquima cerebral y, en consecuencia, una disminución de su eficacia.	E
4	La pimavanserina.	La pimavanserina es el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la psicosis asociada con la enfermedad de Parkinson.	C